

(18)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2002145885 A

(43) Date of publication of application: 22.05.2002

(51) Int. Cl: C07D501/12

C07D501/20, C07D501/24, C07D501/59

(21) Application number: 2000290561

(22) Date of filing: 25.09.2000

(30) Priority: 30.09.1999 JP 11279080

04.09.2000 JP 2000267059

(71) Applicant: OTSUKA CHEM CO LTD

(72) Inventor: MORIYOSHI TAKASHI

UOSAKI YASUHIRO

SUZUKI DAISUKE

SEO YOSHIKA

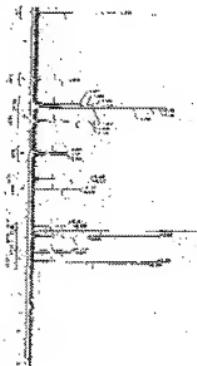
(54) METHOD FOR PRODUCING 3-CEPHEM  
DERIVATIVE CRYSTAL

(57) Abstract.

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new method for producing a crystal by which a high-purity 3-cephem derivative in a crystal state is obtained from an amorphous powder or an oil of the 3-cephem derivative having extremely important stability thereof.

SOLUTION: This method for producing the 3-cephem derivative crystal is characterized by carrying out crystallization of the 3-cephem derivative in the form of the amorphous powder or the oil by using a good solvent and a poor solvent comprising carbon dioxide in a supercritical or a subcritical state and thereby providing the 3-cephem derivative in the crystal state.

COPYRIGHT: (C)2002, JPO



(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-145885

(P2002-145885A)

(43)公開日 平成14年5月22日 (2002.5.22)

(51)Int.Cl.  
 C 07 D 501/12  
 501/20  
 501/24  
 501/59

識別記号

F 1  
 C 07 D 501/12  
 501/20  
 501/24  
 501/59

チヤード (参考)  
 4 C 07 5

(21)出願番号 特願2000-290561 (P2000-290561)  
 (22)出願日 平成12年9月25日 (2000.9.25)  
 (31)優先権主張番号 特願平11-279059  
 (32)優先日 平成11年9月30日 (1999.9.30)  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)  
 (34)優先権主張番号 特願2000-267059 (P2000-267059)  
 (32)優先日 平成12年9月4日 (2000.9.4)  
 (33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000206901  
 大塚化学株式会社  
 大阪府大阪市中央区大手造3丁目2番27号  
 (72)発明者 森吉 幸  
 徳島県鳴門市西羽賀町中岡5-87  
 (72)発明者 魚崎 泰弘  
 徳島県鳴門市中常三島町2-9-5  
 (72)発明者 鈴木 大助  
 徳島県鳴門市川内町加賀須野463 大塚化  
 学株式会社徳島研究所  
 (74)代理人 100081536  
 弁理士 田村 崑

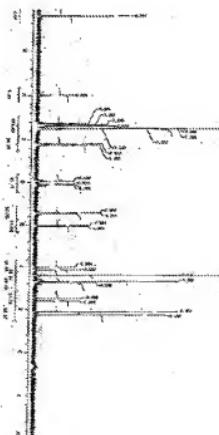
最終頁に続く

(54)【発明の名稱】 3-セフェム誘導体結晶の製造方法

## (57)【要約】

【課題】 その安定性が非常に重要な3-セフェム誘導体の、非晶質粉末または油状物から高純度の結晶状態の3-セフェム誘導体を得る新規な結晶の製造方法を提供する。

【解決手段】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは臨界状態の二級化炭素からなる鉱溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素からなる貧溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項2】 3-セフェム誘導体の製造工程における反応液に、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項3】 超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素に、3-セフェム誘導体の製造工程における反応液を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項4】 超臨界状態の二酸化炭素を用いる請求項1～3の製造方法。

【請求項5】 超臨界状態の二酸化炭素を用いる請求項1～3の製造方法。

【請求項6】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒に溶解させ、請求項1記載の方法によって得られた結晶を晶種として用いて晶析させることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、例えば現在広く使用されている医薬品抗生物質であるセフィキシム、セフチブテン、セフジンル（最新抗生物質要覧、酒井 崑治 著、83、85及び86ページ）等の医薬品中間体として、又は最終品として有用な3-セフェム誘導体の、新規な結晶化方法により得られる結晶状態の3-セフェム誘導体の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来より3-セフェム誘導体の晶析には、基質溶解性の高い良溶媒と基質溶解性の低い貧溶媒の組み合わせによる晶析法が一般に用いられている。しかし、これら従来法では貧溶媒が良溶媒中に拡散する際に、晶析系内に部分的に會溶媒濃度が高くなり、この部分で急速に析出するため、結晶の形成が起こらずに非晶質粉末になる場合が多い。またこのため、不純物を抱き込む場合が多く、得られる3-セフェム誘導体の純度が向上しない場合が多い。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 非晶質粉末は結晶粉末に比べ、濾過の際に纏められや目づまり等のトラブルが起こりやすく、通過時間が通常に長くなるとともに、洗浄不良による純度の低下という問題が生じやすい。従来法による3-セフェム誘導体の晶析法では、良溶媒に対する基質溶解度の温度依存性が大きいため、一般に率

温付近の温熱な条件では濾波ロスが増加し、十分な収率が得られない。

【0004】 さらに3-セフェム誘導体は有機溶剤と強い親和性を持つ為、有機溶剤を多量に使用する従来の晶析法では、有機溶剤の吸着量が多くなり、乾燥による残留溶媒の除去が非常に困難となる場合が多い。また、非晶質粉末の3-セフェム誘導体は、一般に熱安定性が低く、高溫での乾燥が難しいため、高真空での乾燥が必要となっていた。このため、従来の晶析方法では非晶質粉末しか得られなかった3-セフェム誘導体の新規な晶析方法の開発が強く望まれていた。

【0005】 一方、新しい結晶化技術として超臨界状態の二酸化炭素を貧溶媒として用いる晶析法も試みられており、報告されている〔化学工学シンポジウムシリーズ：Vol. 4-9, P. P. 200-205 (1995)、出光技術：35巻5号、P. P. 600-606 (1992)等〕。これらの報告は、本来結晶性の安定な物質における晶析技術に関するものであり、従来法では非晶質粉末しか得られないような不安定な化合物に対する晶析の可能性は示唆されていない。

【0006】 本発明の課題はその安定性が非常に重要な3-セフェム誘導体の、非晶質粉末または油状物から高純度の結晶状態の3-セフェム誘導体を得る新規な結晶の製造方法を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素からなる貧溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0008】 また本発明は3-セフェム誘導体の製造工程における反応液に、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。さらに本発明は超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素に、3-セフェム誘導体の製造工程における反応液を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0009】 本発明者は、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素が、非常に大きな浸透性と拡散性を持つとともに、有機化合物（基質）と強いクラスター形成能を持つている点に着目した。また、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素は圧力と温度を僅かに変化させることで、有機化合物（基質）の溶解度を自由に制御できる特性に着目した。

【0010】 すなわち、超臨界状態あるいは超臨界状態の二酸化炭素を貧溶媒として用いると、その大きな浸透性及び拡散性により、基質を溶解した良溶媒中にすばや

3

均質に受達拡散すると同時に3-セフェム誘導体とクライスターを形成して3-セフェム誘導体同志の分子間距離が接近し、結晶格子が形成しやすくなると考えた。そこで、本発明者は、結晶状態あるいは離散状態の二酸化炭素を質溶媒とする3-セフェム誘導体の質溶媒品析法を、種々の良溶媒、温度、圧力等の組み合わせのものに検討した結果、非晶質粉末又は油状物の3-セフェム誘導体から、高純度、高收率で結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることに成功した。

【0011】ここで得られた結晶は、非常に高純度で安定性の高いものであった。さらには3-セフェム誘導体の良溶媒溶液のかわりに、反応液を用いることも可能で、直接晶状態の目的3-セフェム誘導体を高純度で得ることができる。また、常圧ではガス状である二酸化炭素を溶媒として用いているため、得られた結晶は常圧に曝すのみで溶媒をほとんど含まない乾燥結晶が容易に得られる。このように、超臨界状態もしくは重臨界状態の二酸化炭素を溶媒として用いる全く新しい晶析法を開発することにより高純度、高安定な結晶を溶媒を含まない形で容易に単離精製する事が可能とな  
り本稿の論文に至った。

【0012】尚、通常は3-セフェム誘導体単独の結晶が得られるが、3-セフェム誘導体及び良溶媒の組合せによっては包接化合物を形成する場合があり、本発明ではこれらの場合も包含する。具体的には例えば3-セフェム誘導体として7-フェニルアセトアミド-3-ホルミルミー-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエチル、良溶媒としてジメチルホルムアミド(DMF)の組合せを使用した場合、両者による包接化合物が生成する。包接化合物とは2種の分子が適当な条件下組み合わさって結晶ができるとき、一方の分子がトランセル構造、両端には網状構造等をつくり、その隙間に他の分子が入り込み、その通りの分子の形で存在する。

〔0013〕さらに本発明は非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒中に溶解させ、請求項1記載の方法によって得られた結晶を緩慢として用いて晶析させることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0014】即ち何え上記請求項1記載の方法により、一旦超臨界状態若しくは超臨界状態の二酸化炭素を資源として用いて昂昂方法により結晶状態の3-セフュム誘導体を得ておけば、その後は超臨界状態若しくは超臨界状態の二酸化炭素を用いてすること無く、極めて容易に商品粉末または油溶液の3-セフュム誘導体から3-セフュム誘導体結晶を得ることができる。このような簡単な方法により高純度の3-セフュム誘導体結晶が得られるのは本発明により初めて達成されたものである。

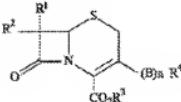
1003c1

【整理の実施の形態】本期間において3一セミナーを実施

体としては例えば式(1)の3-セフェム誘導体を例示できる。

100161

[45]



63

〔0017〕「式中、R<sup>1</sup> 又はR<sup>2</sup> は同一又は異なるていてもよく、水素原子、ハログン原子、基-OR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup> は置換基を有することのある低級アルキル基、アリール基又はベンジル基を示す。)、置換基を有することのあるアミノ基、保護されたアミノ基を示す。R<sup>4</sup> は水素原子またはカルボン酸保護基をあらわし、B は低級アルキレン基、低級アルケニレン基、n は0又は1を示す。R<sup>5</sup> は水素原子、水酸基、ハログン原子、ホルミル基、それ自身側鎖構造を有していても良い第3アミノ基、基-OR<sup>6</sup> (R<sup>6</sup> は前記と同様)、基-OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup> は置換基を有することのある低級アルキル基、低級アルケニル基、ベンジル基、アリール基、又は複素環式誘導水素基を示す)、基-OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> (R<sup>7</sup> はハログン原子又は置換基を有することのある低級アルキル基又はアリール基を示す。)

【0018】本発明では非晶質粉末又は液状物の3-セフューム誘導体に良溶媒を加えて溶液としたもの、あるいはその製造工程における反応液に、粗離界状態あるいは粗離界状態の二酰化炭素を加压下に導入することにより、結晶状態の3-セフューム誘導体を得ることができ。また本発明では粗離界状態あるいは粗離界状態の二酰化炭素に、3-セフューム誘導体の製造工程における反応液を加压下に導入することにより、結晶状態の3-セフューム誘導体を得る方法。

【0019】本明細書において示される各基は、具体的には以下に示す通りである。尚、特にことわらない限り、ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、低級アルキル基としては、例えればメチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、低級アルキレン基は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキレン基であり、低級アルケニル基は、ビニル基、プロ-ビニル基、ブチニル基等の炭素数2~4の直鎖状又は分枝状のアルケニル基であり、低級アルケニル基は、ビニレン基、ブロ-ビニレン基、ブテニレン基等の炭素数2~4の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味する。又、アリール基としては、例えればフェニル基、チフチル基等を意味する。複数表示は、複数表示を表す表示を意味する。

は、例えばチエニル基、フル基、ビペリジル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、チアジアゾリル基等の1～4個のヘテロ原子を含む4～6員環状物及びその塩を有する基を意味する。

【0020】 $R^1$  及び $R^2$  で示される、置換基を有することのあるアミノ基としては、アミノ基の他に、低級アルキル基、基-CO-CH(X)Y、又は基-CO-C(=Q-Z)Yが置換されたアミノ基を挙げることができる。ここで、Xは水素原子、アミノ基、基-COA(A)10は置換基を有することのある複素環式炭化水素基である。)で置換されたアミノ基を表す。Yは、シクロヘキサジエン基、置換基を有することのあるフェニル基、又は置換基を有することのある複素環式炭化水素基を挙げることができる。Zは低級アルキル基、水酸基、基-OR<sup>1</sup>を挙げができる。Qはメチジング基又は窒素原子を表す。

【0021】 $R^1$ ～ $R^4$  における低級アルキル基の置換基としては、ハログン原子、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、メルカブト基、アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基等を示す。 $R^1$  における複素環式炭化水素基の置換基としては、低級アルキル基、ハログン原子、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、メルカブト基、アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基等を例示できる。

【0022】 $R^1$  で示される保護されたアミノ基としては、プロテクティブグループインオーガニクシンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodore W. Greene 著, 1981年、以下単に「文献」という) の第7章 (第218～287頁) に記載されている各種の基の他、フェニキシアセトアミド、p-メチルフェノキシアセトアミド、p-メトキシフェノキシアセトアミド、p-クロロフェノキシアセトアミド、p-ブロモフェノキシアセトアミド、p-ブロモフェノキシアセトアミド、フェニルアセトアミド、フェニルジクロロアセトアミド、フェニルヒドロキシアセトアミド、チエニルアセトアミド、フェニルアセトキシアセトアミド、 $\alpha$ -オキソフェニルアセトアミド、ベンズアミド、p-メチルベンズアミド、p-メトキシンベンズアミド、p-クロロベンズアミド、p-ブロモベンズアミド、フェニルグリジルアミドやアミノ基の保護されたフェニルグリジルアミド、p-ヒドロキシフェニルグリジルアミドやアミノ基及び水酸基の一方又は両方が保護されたp-ヒドロキシフェニルグリジルアミド類を例示する。フェニルグリジルアミド及びp-ヒドロキシフェニルグリジルアミドのア

ミノ基の保護基としては、上記文献の第7章 (第218～287頁) に記載されている各種基を例示できる。また、p-ヒドロキシフェニルグリジルアミドの水酸基の保護基としては、上記文献の第2章 (第10～72頁) に記載されている各種基を例示できる。

【0023】さらに式(2)で示される基も例示できる。

【0024】

【化2】



(2)

【0025】(ここでR<sub>i</sub>およびR<sub>j</sub>は同一又は異なっていてもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、アリール基、又は複素環式炭化水素基を示し、或いはR<sub>i</sub>とR<sub>j</sub>はそれらがお互いに結合していてもよい環状基をあらわす。)

【0026】 $R^2$  で示されるカルボン酸の保護基としては、上記文献の第5章 (第152～192頁) に示されている各種の基の他、アリール基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリクロロメチル基、tert-ブチル基等を例示できる。R<sup>4</sup> で示されるそれ自身環状構造を有しても良い第3アミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジシクロロピリミノ基、モルホリノ基、ビロジニル基、ビペラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基等を例示できる。

【0027】本発明で使用される良溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパンノール等の低級アルキルアルコール類、醋酸メチル、醋酸エチル、醋酸プロピル、醋酸ブチル、醋酸メチル、醋酸エチル、醋酸ブチル、醋酸ブチル、ブロビオン酸メチル、ブロビオン酸エチル等の低級アルキルカルボン酸の低級アルキルエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルブロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、エチルブロピルエーテル、エチルブチルエーテル、ジブロピルエーテル、ジソブロピルエーテル、ジブロピルエーテル、メチルセロソルブ、ジメトキシエタン等のエーテル類、チトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキサン等の環状エーテル類、アセトニトリル、ブロビオニトリル、ブロニトリル、イソブロニトリル、バレニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、アニソール等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジブロモエタン、ブロビオジクロライド、四塩化炭素、フロン類等の脂肪族炭

化水素類、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のジアルキルスルホキシドを挙げることができる。ここで良溶媒とは本発明の3-セフェム誘導体を溶解する溶媒を意味する。これらの有機溶媒は1種単独で又は2種以上混合して使用される。これらの溶媒は、式(1)の化合物1kg当たり、通常0.1L～2000L程度、好ましくは1～1000L程度使用される。

【0028】また、これらの有機溶媒は必要に応じて水を含んでいても良い。含んでいても良い水の割合は、使用的する有機溶媒に対し0.1～2.0容積%、好ましくは0.5～1.0容積%使用するのが良い。

【0029】二酸化炭素の臨界点は温度31°C、圧力7.3MPaであり、これを越える温度と圧力をもつ二酸化炭素を超臨界二酸化炭素という。臨界点に僅かに達しない温度(20～30°C付近)、圧力(6～7.2MPa付近)を持つ二酸化炭素を亜臨界二酸化炭素という。本発明で使用される超臨界または亜臨界状態の二酸化炭素の圧力としては、通常3～400MPa程度、好ましくは6～300MPa程度がよい。晶析を行なう温度としては、圧力とのかねあいもあるが、通常5～70°C程度、好ましくは20°C～50°C程度がよい。

【0030】超臨界または亜臨界二酸化炭素と有機溶媒の割合(V/V)は、使用する有機溶媒、基質、二酸化炭素の晶析時の温度、圧力によっても異なるが、通常1:0.90～0.99:1程度、好ましくは3:0.70～9:0.1:0程度がよい。ここで使用される超臨界または亜臨界二酸化炭素は、圧力を下げることにより容易に回収することが可能であるため、基質、過濾、洗浄において回収され二酸化炭素を、再度超臨界または亜臨界状態にした回収二酸化炭素を使用することも可能である。

【0031】本発明においては非晶質粉末あるいは油状物の原料から、高純度で高安定性の晶析を発現溶媒を含まない形で晶析する事が可能である。また、二酸化炭素は、無公害、不燃性であり圧力、温度を調整するのみで容易に回収再使用が可能である。

【0032】本発明の超臨界状態若しくは亜臨界状態の二酸化炭素を溶媒として用いる結晶化方法によって得られた晶析を晶種として用いて晶析させることを特徴とする3-セフェム誘導体晶種の製造方法において、非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を溶解する溶剤としては、上記3-セフェム誘導体晶種を得るときに非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を溶解させる良溶媒と同じ有機溶媒を用いることができる。これらの有機溶媒は1種単独で又は2種以上混合して使用される。これらは有機溶媒の使用量としては、3-セフェム誘導体の溶解量が過剰かあるいは過剰でない状態になるように用いるのがよい。

【0033】また上記の良溶媒である有機溶媒に比較すれば3-セフェム誘導体の溶解性に劣る種々(比較貧溶媒)を必要に応じて併用できる。かかる比較貧溶媒としては例えば水、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等を例示できる。貧溶媒の使用量は有機溶媒に對して0.1～2.0容積%、好ましくは0.5～1.0容積%とするのが良い。種々の使用量は、使用する非晶質粉末もしくは油状物に對して0.1～1.0容積%程度するのが好ましい。本発明の種々の使用する結晶化方法は-1～0～30°Cの範囲内で行なうのが好ましい。本発明の種々の使用する結晶化方法においても、適用する3-セフェム誘導体と使用する溶剤との組み合わせによって、包接化合物錯合物となる場合がある。

#### 【0034】

【実施例】次に参考例および実施例をあげて、本発明の新規な結晶化方法について、より具体的に説明するが、本発明はそれらの参考例や実施例のみに限定されるものではない。

#### 【0035】参考例1

3Lのナラ型フラスコにイソプロピルアルコール2000mLを入れ、予め3°Cに冷却する。これとは別に、7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル非晶質粉末120g(純度8.8%)のジメチルホルムアミド1200mLの溶液を調製する。十分に冷却したイソプロピルアルコール中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、内温を5°C～10°Cに保ちながら1時間攪拌すると、7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルの粉末が析出する。熟成終了後、析出したものを濾過する。濾過後、5°Cのイソプロピルアルコール300mLで洗浄する。10torr、4.5°Cで12時間乾燥すると7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル105.6gが得られた。このものの融点を測定した結果、明確な融点を持たず、156°C付近より分解灰化を起こしたため、非晶質粉末であると判明した。(純度89.0%、収率89.0%)

#### 【0036】実施例1

容量5000mLの焼結フィルター付き耐圧容器に7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル非晶質粉末120g(純度8.8%)の2%含水ジメチルホルムアミド1200mLの溶液を仕込む。次に内温を35°Cに保ちながら、二酸化炭素を15MPaまで攪拌しながら圧入する。さらに、内温を45°Cに昇温して30分間攪拌溶解すると、結晶体が析出する。熟成終了後、析出した結晶をこの温度で濾過し35°Cの超臨界二酸化炭素1000gで洗浄、脱圧を行なうと乾燥した結晶120.8gが得

られた。<m. p. 159.1℃>

【0037】得られた結晶の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm] を図1に示す。図1から明らかな様に、該結晶の主要ピークは、7-ブエニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルのそれと一致した。また、該NMRスペクトルにはジメチルホルムアミド由来の2.880 (s, 3H), 2.954 (s, 3H)、8.010 (s, 1H) の3つのピークを有していた。また、NMRスペクトルの積分比から、該結晶が、7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルとジメチルホルムアミドとを50モル%ずつ含む包接結晶品(純度95%、収率94.0%)であることが確認された。

#### 【0038】実施例2

容積500mlの旋蓋フィルター付き耐圧容器に、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物12.0g(純度87%)の塗化メチレン1200mlの溶液を仕込み、次に内温を20℃に保ちながら、二酸化炭素を1.5MPaまで攪拌しながら圧入する。この、濃度・圧力を保つまま30分間攪拌溶解すると、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル結晶品として析出する。熱成経了後、析出した結晶をこの温度で濾過し35℃の超臨界二酸化炭素100gで洗浄、脱圧を行ふと乾燥した7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-\*

\* 3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエスル109.9g(純度95%、収率100%)が明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。<m. p. 176.5℃>

#### 【0039】実施例3

容積500mlの旋蓋フィルター付き耐圧容器に二酸化炭素を1.5MPaまで圧入する。次に内温を25℃に保ちながら、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエスル油状物1200g(純度87%)のジメチルホルムアミド1200mlの溶液を高圧ポンプにて耐圧容器に圧入していく。すると直ちに、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルが結晶として析出する。析出した結晶をこの温度で濾過し、25℃の超臨界二酸化炭素100gで洗浄、脱圧を行ふと乾燥した7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエスル109.9g(純度95%、収率100%)が明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。<m. p. 176.5℃>

#### 【0040】実施例4~8

表1に示す3-セフェム誘導体の非晶質粉末または油状の化合物、さらにはこれら化合物の合成反応終了後の反応液を用いて、二酸化炭素を黄溶剤として晶析を行い、目的の結晶性粉末を得た。これらの反応結果のまとめを表1に示す。

#### 【0041】

##### 【表1】

実験番号	4	5	6	7	8
基質	*A	*B	*C	*D	*E
溶剤	DX	DMF	MDC	DEF	DMP
溶剤量	1200ml	1200ml	1200ml	1200ml	88.7g
晶析温度(℃)	25	35	20	20	25
状態	粗晶界	粗晶界	粗晶界	粗晶界	粗晶界
晶析圧力(MPa)	9	8	6	6	20
晶析時間(min)	1.0	3.0	6.0	3.0	1.0
重量(g)	13.4	104.2	106.8	88.1	13.4
純度(%)	98	96	95	95	98
収率(%)	97	100	100	95	97
融点(℃)	176.4	157.0	176.5	196.5	176.4

#### 【0042】基質

\*A : 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル油状物2.0g(純度68%)

\*B : 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物1.20g(純度80%)

\*C : 7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物1.20g(純度87%)

\*D : 7-フェニルアセトアミド-3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状

物1.20g(純度80%)

\*E : 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルを1.8.6g、不純物として無機化合物を1.2.6g、有機化合物を4.9g含有する合成反応後の反応液120ml

#### 【0043】溶剤

DX : 1,4-ジオキサン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

MDC : ジクロロメタン

DEF : N,N-ジエチルホルムアミド

#### 【0044】実施例9

7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルの非晶質粉末1.2 g (純度80%)を室温下に4 m lのD MFに溶解後、攪拌しながら水0.4 m lを滴下した。水冷下で20分間攪拌した後、実施例1で得られた包接化合物結晶を粗品として2~3 mg加えて攪拌を続けたところ、10分程度で結晶が析出し始めた。さらに、水冷下で1時間程度攪拌した後、達成し、ジエチルエアールで洗浄した後、減圧乾燥して7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルのジメチルホルムアミド包接化合物0.9 g (純度95%、収率84.5%)が、明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。<m. p. 159.1℃>

## 【0045】参考例2

本発明により得られた結晶性7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルは、セフィキシム等の重要な合成中間体となる。実施例1により得られた結晶性7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルのジメチルホルムアミド包接化合物をメチルトリフェニルホスホニウムアイオダイド及び炭酸ナトリウムと反応させ、7-フェニルアセトアミド-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルとし、玉ねぎ粉/ビリジンで処理した後、イソブタノールを加えて、7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カル

ボン酸p-メトキシベンジルエステル塩酸塩とする。フェノールを加え、4.5℃で1時間反応させて、7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸を得る。この化合物を特開昭63-20435号公報記載の方法によりセフィキシムへと導くことができる。

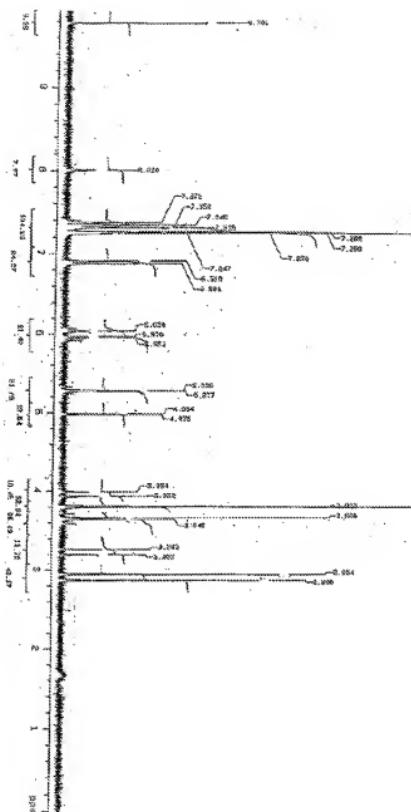
## 【0046】

【発明の効果】本発明は従来技術に比較して、以下に示すような長所を有している。

- 1) 非晶質粉末あるいは油状物の原料から、結晶性の目的物を得ることができる。
- 2) 1回の晶析操作でより高純度の物質を得ることができる。
- 3) 二酸化炭素を除去するだけで目的物が得られ、乾燥のための熱エネルギーコストが低い。
- 4) 超臨界流体の大きな拡散能により、タール状の粘稠な原料反応液からも速やかに目的成分を結晶化できる。
- 5) 二酸化炭素は、無公害、不燃性、安価でリサイクルが容易である。
- 6) 一旦超臨界状態若しくは亞臨界状態の二酸化炭素を黄溶液として用いる晶析方法により結晶状態の3-セフェム誘導体を得ておけば、その後は超臨界状態若しくは亞臨界状態の二酸化炭素を何ら用いること無く、極めて容易に非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体から3-セフェム誘導体結晶を得ることができる。

【図面の簡単な説明】  
【図1】実施例1で得られた本発明の3-セフェム誘導体結晶の1H-NMRスペクトルを示す。

11



## フロントページの操作

(72) 発明者 須尾 芳香  
徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化  
学株式会社徳島研究所内

Fターム(参考) 4C075 AA03 AA06 AA07 AA08 BB02  
CC02 CC13 CD05 DD02 DD06  
DD11 DD52 DD53 DD56 EE02  
EE06 FE07 FE10 FF01 GG01  
HH01 KK06 LL08 LL10 MM02